

13.12.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 2 月    9 日  
Date of Application:

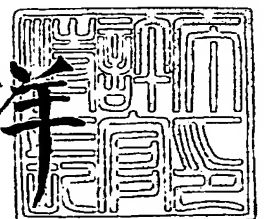
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 4 1 0 8 7 1  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 4 1 0 8 7 1 ]

出      願      人            東 洋 紡 績 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

2 0 0 5 年    1 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願  
【整理番号】 CN03-0814  
【提出日】 平成15年12月 9日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61M 1/16  
A61M 1/18  
B01D 69/08  
B01D 71/68

【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究  
所内  
【氏名】 馬淵 公洋

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本  
社内  
【氏名】 玉村 憲幸

【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究  
所内  
【氏名】 櫻井 秀彦

【発明者】  
【住所又は居所】 滋賀県大津市堅田二丁目1番1号 東洋紡績株式会社 総合研究  
所内  
【氏名】 加藤 典昭

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本  
社内  
【氏名】 柴野 博史

【発明者】  
【住所又は居所】 大阪府大阪市北区堂島浜二丁目2番8号 東洋紡績株式会社 本  
社内  
【氏名】 野瀬 克彦

【特許出願人】  
【識別番号】 000003160  
【氏名又は名称】 東洋紡績株式会社  
【代表者】 津村 準二

【代理人】  
【識別番号】 100123423  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 柿澤 紀世雄

【手数料の表示】  
【予納台帳番号】 204309  
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】  
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子の中空糸膜よりの溶出が10ppm以下であり、かつ該親水性高分子の中空糸膜の外表面における存在割合が25～50質量%であるポリスルホン系選択透過性中空糸膜を複数本束ねた中空糸膜束において、該中空糸膜束を長手方向に10個に分割し、各々を透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施したとき、中空糸膜の抽出液におけるUV(220～350nm)吸光度の最大値が0.10未満であり、かつ同一中空糸膜束内におけるUV(220～350nm)吸光度の最大と最小の差が0.05以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

**【請求項 2】**

親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜束において、長さ方向における部分固着がないことを特徴とする請求項1記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束

**【請求項 3】**

中空糸膜外表面の開孔率が8～25%であることを特徴とする請求項1または2に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

**【請求項 4】**

ポリスルホン系樹脂に対する親水性高分子の質量割合が1～20質量%であることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

**【請求項 5】**

親水性高分子がポリビニルピロリドンであることを特徴とする請求項1～4のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

**【請求項 6】**

前記親水性高分子は架橋され水に不溶化していることを特徴とする請求項1～5のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

**【請求項 7】**

血液浄化器用に用いることを特徴とする請求項1～6のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束。

**【請求項 8】**

中空糸膜束を通風乾燥するときの通風の向きを、間隔をおいて交互に逆転させることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

**【請求項 9】**

中空糸膜束を通風乾燥するとき中空糸膜束の乾燥の平均含水量の低下に伴い通風量および乾燥温度を下げることを特徴とする請求項8記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

**【請求項 10】**

中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

**【請求項 11】**

中空糸膜束の乾燥を、0.1～20KPaの減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することを特徴とする請求項10に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

**【請求項 12】**

中空糸膜束の乾燥を、0.1～20KPaの減圧下で20KW以下の低出力のマイクロ波を照射して乾燥することを特徴とする請求項10または11に記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

**【請求項 13】**

マイクロ波の出力を、中空糸膜束の含水率の低下に応じて段階的に順次下げるという工程によって乾燥することを特徴とする請求項10～12のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

**【請求項 14】**

マイクロ波の出力を、中空糸膜束の含水率の低下に応じて三段階に順次低下させるという工程によって乾燥することを特徴とする請求項 10～14 のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

【請求項 15】

中空糸膜束の乾燥を、温度 30～90℃において減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することを特徴とする請求項 10～15 のいずれかに記載のポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

【請求項 16】

中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射する乾燥工程と、通風の向きを間隔において交互に逆転させる乾燥工程とを併用したことを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束およびその製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れ、特に血液浄化器用に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

腎不全治療などにおける血液浄化療法では、血液中の尿毒素、老廃物を除去する目的で、天然素材であるセルロース、またその誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、合成高分子としてはポリスルホン、ポリメチルメタクリレート、ポリアクリロニトリルなどの高分子を用いた透析膜や限外濾過膜を分離材として用いた血液透析器、血液濾過器あるいは血液透析濾過器などのモジュールが広く使用されている。特に中空糸型の膜を分離材として用いたモジュールは体外循環血液量の低減、血中の物質除去効率の高さ、さらにモジュール生産時の生産性などの利点から透析器分野での重要度が高い。

【0003】

上記した膜素材の中で透析技術の進歩に最も合致したものとして透水性能が高いポリスルホン系樹脂が注目されている。しかし、ポリスルホン単体で半透膜を作った場合は、ポリスルホン系樹脂が疎水性であるために血液との親和性に乏しく、エアロック現象を起こしてしまうため、そのまま血液処理用などに用いることはできない。

【0004】

上記した課題の解決方法として、ポリスルホン系樹脂に親水性高分子を配合し製膜し、膜に親水性を付与する方法が提案されている。例えば、ポリエチレングリコール等の多価アルコールを配合する方法が開示されている（例えば、特許文献1、2参照）。

【特許文献1】特開昭61-232860号公報

【特許文献2】特開昭58-114702号公報

【0005】

また、ポリビニルピロリドンを配合する方法が開示されている（例えば、特許文献3、4参照）。

【特許文献3】特公平5-54373号公報

【特許文献4】特公平6-75667号公報

【0006】

上記した方法により上記した課題は解決される。しかしながら、新たな問題として親水性高分子の溶出の問題が引き起こされる。親水性高分子は人体から見れば異物であり溶出量が多いと長期透析時に体内蓄積を起こし、副作用や合併症の発生に繋がるので、該親水性高分子の溶出量を低減させる技術の確立が必要となる。

【0007】

上記した溶出量の評価方法としては、血漿の抽出力に近いといわれる40%エタノール水溶液を使用して抽出する方法、純水による抽出法を用いた透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験法、同じく純水抽出法ではあるが中空糸膜を溶媒に溶解して抽出する強制抽出法が知られている。例えば、血漿の抽出力に近いといわれる40%エタノール水溶液を使用して抽出するエタノール抽出評価方法による改善方法として、使用する親水性高分子の分子量を高く、かつシャープにすることによる方法や親水性高分子であるポリビニルピロリドンを部分架橋する方法が開示されている。（例えば、特許文献5、6参照）。

【特許文献5】特開2000-300663号公報

【特許文献6】特開平11-309355号公報

【0008】

また、純水による抽出法を用いた透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試

験法評価方法による改善方法として、アルコール水溶液で洗浄する方法が開示されている（例えば、特許文献7参照）。

【特許文献7】特開平10-244000号公報

【0009】

さらに、同じく純水抽出法ではあるが中空糸膜を溶媒に溶解して抽出する強制抽出法評価方法による改善方法として親水性高分子を架橋する方法が開示されている（例えば、特許文献8、9参照）。

【特許文献8】特開平10-230148号公報

【特許文献9】特開2001-170171号公報

【0010】

また、上記した親水性高分子を配合することによる親水性化技術に於いては、血液と接触する膜内面のみでなく、反対面の膜外面にも親水性高分子が存在するために、膜外面も親水化されるため、透析液に含まれるエンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士がくっつき（固着）し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題が引き起こされる。

【0011】

上記した課題の内、エンドトキシン（内毒系）が血液側へ浸入する課題に関しては、エンドトキシンが、その分子中に疎水性部分を有しており、疎水性材料へ吸着しやすいという特性を利用した方法が開示されている（例えば、特許文献10参照）。

【特許文献10】特開2000-254222号公報

【0012】

すなわち、中空糸膜の外表面における疎水性高分子に対する親水性高分子の比率を5～25%にすることにより達成できる。確かに、該方法はエンドトキシンの血液側への浸入を抑える方法としては好ましい方法ではあるが、この特性を付与するには、膜の外表面に存在する親水性高分子を洗浄で除去する必要があるが、この洗浄に多大の処理時間を要し、経済的に不利である。例えば、上記した特許の実施例では、60℃の温水によるシャワー洗浄および110℃の熱水での洗浄をそれぞれ1時間づつ掛けて行われている。また、膜の外表面に存在する親水性高分子量を低くすることは、エンドトキシンの血液側への浸入を抑える点では好ましいことであるが、外表面の親水性が低くなるため、モジュール組み立て後に組み立てのために乾燥した中空糸膜束を湿潤状態に戻す際に、湿潤のために用いる生理食塩水との馴染みが低くなるので、該湿潤操作の折の空気の追い出し性であるブライミング性が低下すると言う課題の発生に繋がるので好ましくない。この点を改良する方法として、例えばグリセリン等の親水性化合物を配合する方法が開示されている（例えば、特許文献11、12参照）。しかし、該方法は親水性化合物が透析時の異物として働き、かつ該親水性化合物は光劣化等の劣化を受けやすいため、モジュールの保存安定性等に悪影響をおよぼす等の課題に繋がる。また、モジュール組み立てにおいて中空糸膜束をモジュールに固定する時の接着剤の接着阻害を引き起こすという課題もある。

【特許文献11】特開平2001-190934号公報

【特許文献12】特許193262号公報

【0013】

上記したもう一つの課題である中空糸膜束を乾燥する時に発生する中空糸膜同士の固着を回避する方法としては、膜の外表面の開孔率を25%以上にする方法が開示されている（例えば、特許文献13参照）。

確かに、該方法は固着を回避する方法としては好ましい方法であるが、開孔率が高いために膜強度が低くなり血液リーク等の課題に繋がるという問題を有している。

【特許文献13】特開2001-38170号公報

【0014】

また、特開2000-140589号公報において、膜の外表面の開孔率や孔面積を特

定値化した方法が開示されている（例えば、特許文献 14 参照）。該方法は透水率が低いという課題を有している。

【特許文献 14】特開 2000-140589 号公報

【0015】

本発明者等は、上記した課題解決について鋭意検討を進め、中空糸膜の外表面における親水性高分子の存在割合や中空糸膜外表面の開孔率等を最適化することにより、親水性高分子の溶出量、エンドトキシンの血液側への浸入阻止、モジュール組み立て時のプライミング性低下の阻止および中空糸膜束を乾燥する時に発生する中空糸膜同士の固着回避等の前記した課題が大幅に改善できることを見出して既に特許出願をしている。

【0016】

中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥する場合に、平均含水率が 20～70% になる時点でマイクロ波の照射の出力を低下させることが提案されている（特許文献 15、16、17 参照）。これにおいては、具体的には最初 30 KW、次いで 21 KW 程度の比較的高い出力で乾燥をすることが示されている。これには、減圧下でマイクロ波を照射するという手法は開示されていない。また、通常の乾燥工程とマイクロ波を用いることも（特許文献 16、17）ことも開示されているが、マイクロ波の照射を減圧下で行う手段を併用するという手法は全く示されていない。

【特許文献 15】特開 2003-175320 号公報

【特許文献 16】特開 2003-175321 号公報

【特許文献 17】特開 2003-175322 号公報

【0017】

しかしながら、該方法のみでは上記した固着回避が不十分で、中空糸膜束の長さ方向での部分的な固着発生を完全回避することが出来ずモジュール組み立ての作業性の低下が時々発生するという課題に遭遇した。そこで、本発明者等は、該課題の原因解明に関しても鋭意検討を加えた結果、親水性高分子の中空糸膜外表面の存在割合が中空糸膜束の長さ方向において変動しており、該親水性高分子の外表面における存在割合の高い部分で部分的な固着が発生することを突き止めた。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

本発明は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れ、特に血液浄化器用に適したポリスルホン系選択透過性中空糸膜およびその製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0019】

本発明は、親水性高分子を含有するポリスルホン系中空糸膜において、該親水性高分子の中空糸膜よりの溶出が 10 ppm 以下であり、かつ該親水性高分子の中空糸膜の外表面における存在割合が 20～50 質量%であるポリスルホン系選択透過性中空糸膜を複数本束ねた中空糸膜束において、該中空糸膜束を長手方向に 10 個に分割し、各々を透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施したとき、中空糸膜の抽出液における UV (220～350 nm) 吸光度の最大値が 0.10 未満であり、かつ同一中空糸膜束内における UV (220～350 nm) 吸光度の最大と最小の差が 0.05 以下であることを特徴とするポリスルホン系選択透過性中空糸膜束である。また、本発明は、中空糸膜束を通風乾燥するときに通風向きを交互に逆転することを特徴とする前記したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法である。さらに、本発明は中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することを特徴とする前記したポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の製造方法である。

【発明の効果】

【0020】

本発明のポリスルホン系中空糸膜は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組

み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する血液透析法中空糸型血液浄化器用として好適であるという利点がある。また、本発明の製造方法により上記した中空糸膜が、経済的に、かつ安定して製造できるという利点がある。

【発明を実施するための最良の形態】

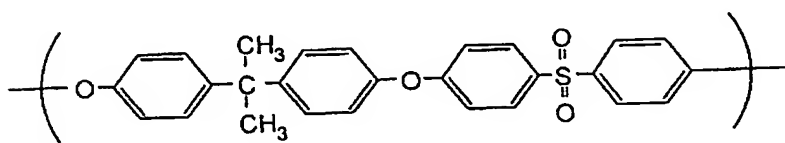
【0021】

以下、本発明を詳細に説明する。

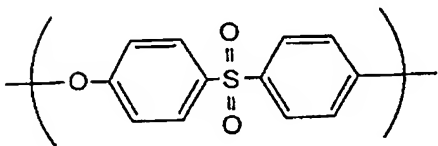
【0022】

本発明に用いる中空糸膜は、親水性高分子を含有するポリスルホン系樹脂で構成されているところに特徴を有する。本発明におけるポリスルホン系樹脂とは、スルホン結合を有する樹脂の総称であり特に限定されないが、例を挙げると

【化1】



【化2】



で示される繰り返し単位をもつポリスルホン樹脂やポリエーテルスルホン樹脂がポリスルホン系樹脂として広く市販されており、入手も容易なため好ましい。

【0023】

本発明に用いられる親水性高分子としては、ポリスルホン系樹脂と溶液中でミクロな相分離構造を形成するものが好ましく用いられる。ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン等を挙げる事ができるが、請求項4に記載のごとく安全性や経済性よりポリビニルピロリドンを用いるのが好ましい実施態様である。該ポリビニルピロリドンは、N-ビニルピロリドンをビニル重合させた水溶性の高分子化合物であり、BASF社より「ルビテック(R)」、ISP社より「プラスドン(R)」、第一工業製薬社より「ピッツコール(R)」の商品名で市販されており、それぞれ各種の分子量の製品がある。一般には、親水性の付与効率では低分子量のものが、一方、溶出量を低くする点では高分子量のものを用いるのが好適であるが、最終製品の中空糸膜束の要求特性に合わせて適宜選択される。単一の分子量のものを用いても良いし、分子量の異なる製品を2種以上混合して用いても良い。また、市販の製品を精製し、例えば分子量分布をシャープにしたものを用いても良い。

【0024】

本発明における疎水性高分子に対する親水性高分子の膜中の構成割合は、中空糸膜に十分な親水性や、高い含水率を付与できる範囲であれば良く、請求項6に記載のごとく、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合で1~20質量%が好ましい。疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合が少なすぎる場合、膜の親水性付与効果が不足する可能性があるため、該質量割合は、2質量%以上がより好ましい。一方、該質量割合が多すぎると、親水性付与効果が飽和し、かつ親水性高分子の膜からの溶出量が増大し、後述の親水性高分子の膜からの溶出量が10ppmを超える場合がある。したがって、より好ましくは18質量%以下、さらに好ましくは14質量%以下、よりさらに好ましくは10質量%以下、特に好ましくは6質量%以下である。



## 【0025】

本発明においては、前記した親水性高分子の中空糸膜よりの溶出量を10ppm以下にするのが好ましい。該溶出量が10ppmを超えた場合は、この溶出する親水性高分子による長期透析による副作用や合併症が起こる可能性がある。該特性を満足させる方法は限定無く任意であるが、例えば、疎水性高分子に対する親水性高分子の構成割合を上記した範囲にしたり、中空糸膜の製膜条件を最適化する等により達成できる。より好ましい親水性高分子の溶出量は8ppm以下、さらに好ましくは6ppm以下、よりさらに好ましくは4ppm以下である。

## 【0026】

さらに、請求項6に記載のごとく、親水性高分子を架橋することにより不溶化することが好ましい実施態様である。架橋方法や架橋度合い等の限定無く任意である。例えば、架橋方法としては、 $\gamma$ 線、電子線、熱、化学的架橋などが挙げられるが、中でも、開始剤などの残留物が残らず、材料浸透性が高い点で、 $\gamma$ 線や電子線による架橋が好ましい。

## 【0027】

本発明における不溶化とは、架橋後の膜におけるジメチルホルムアミドに対する溶解性をいう。すなわち、架橋後の膜1.0gを取り、100mlのジメチルホルムアミドに溶解し不溶分の有無を目視観察し判定される。モジュールに液が充填されたモジュールの場合は、まず充填液を抜き、つぎに透析液側流路に純水を500mL/minで5分間流した後、血液側流路に同じように純水を200mL/minで5分間流す。最後に血液側から透析液側に膜を透過するように200mL/minの純水を通液し洗浄処理を終了する。得られたモジュールより中空糸膜を取り出し、フリーズドライしたものを不要成分測定用サンプルとする。乾燥中空糸膜モジュールの場合も、同様の洗浄処理を行い測定用サンプルとする。

## 【0028】

本発明においては、上記した親水性高分子の中空糸膜の外表面における存在割合が25～50質量%であるのが好ましい。27～45質量%がより好ましく、30～45質量%がさらに好ましい。外表面の親水性高分子の存在割合が25質量%未満では膜全体、特に膜内表面の親水性高分子の存在割合が低くなりすぎ、血液適合性や透過性能の低下が起こる可能性がある。また乾燥膜の場合、プライミング性が低下することがある。血液透析器を血液浄化療法に使用する時には、生理食塩水などを血液透析器の中空糸膜内外部に流すことにより、湿潤化および泡抜きを行う必要がある。このプライミング操作において、中空糸膜の真円度や端部の潰れ、変形、膜素材の親水性などが、プライミング性に影響を与えると考えられるが、疎水性高分子と親水性高分子からなる中空糸膜であって乾燥膜モジュールの場合には、中空糸膜の親疎水バランスがプライミング性に大きく影響する。外表面の親水性高分子の存在割合が50質量%を超すと透析液に含まれるエンドトキシン（内毒素）が血液側へ浸入する可能性が高まり、発熱等の副作用を引き起こすことに繋がるとか、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在し中空糸膜同士がくっつき（固着し）、モジュール組み立ての作業性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。

## 【0029】

中空糸膜の外表面における親水性高分子の存在割合を上記した範囲にする方法として、例えば、疎水性高分子に対する親水性高分子の構成割合を前記した範囲にしたり、中空糸膜の製膜条件を最適化する等により達成できる。また、製膜された中空糸膜を洗浄することも有効な方法である。製膜条件としては、ノズル出口のエアギャップ部の湿度調整、延伸条件、凝固浴の温度、凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比等の最適化が、また、洗浄方法としては、温水洗浄、アルコール洗浄および遠心洗浄等が有効である。該方法の中で、製膜条件としては、エアギャップ部の湿度および外部凝固液中の溶媒と非溶媒との組成比の最適化が、洗浄方法としてはアルコール洗浄が特に有効である。

## 【0030】

エアギャップ部は外気を遮断するための部材で囲むのが好ましく、エアギャップ内部の

湿度は、紡糸原液組成とノズル温度、エアギャップ長、外部凝固浴の温度、組成により調整するのが好ましい。例えば、ポリエーテルスルホン／ポリビニルピロリドン／ジメチルアセトアミド／RO水＝10～25／0.5～12.5／52.5～89.5／0～10.0からなる紡糸原液を30～60℃のノズルから吐出し、100～1000mmのエアギャップを通過し、濃度0～70wt%、温度50～80℃の外部凝固浴に導く場合、エアギャップ部の絶対湿度は0.01～0.3kg/kg乾燥空気となる。エアギャップ部の湿度をこのような範囲に調整することで、外表面開孔率および外表面平均孔面積、外表面親水性高分子含有率を適正な範囲にコントロールすることが可能となる。

#### 【0031】

内部凝固液としては、0～80質量%のジメチルアセトアミド(DMAc)水溶液が好ましい。より好ましくは、15～70質量%、さらに好ましくは25～60質量%、よりさらに好ましくは30～50質量%である。内部凝固液濃度が低すぎると、血液接触面の緻密層が厚くなるため、溶質透過性が低下する可能性がある。また内部凝固液濃度が高すぎると、緻密層の形成が不完全になりやすく、分画特性が低下する可能性がある。外部凝固液は0～50質量%のDMAc水溶液を使用するのが好ましい。外部凝固液濃度が高すぎる場合は、外表面開孔率および外表面平均孔面積が大きくなりすぎ、透析使用時エンドトキシンの血液側への逆流の増大や、バースト圧の低下を起こす可能性がある。したがって、外部凝固液濃度は、より好ましくは40質量%以下、さらに好ましくは30質量%以下、よりさらに好ましくは25質量%以下である。また、外部凝固液濃度が低すぎる場合には、紡糸原液から持ち込まれる溶媒を希釈するために大量の水を使用する必要があり、また廃液処理のためのコストが増大する。そのため、外部凝固液濃度はより好ましくは5質量%以上である。

#### 【0032】

本発明の中空糸膜の製造において、完全に中空糸膜構造が固定される以前に実質的に延伸をかけないことが好ましい。実質的に延伸を掛けないとは、ノズルから吐出された紡糸原液に弛みや過度の緊張が生じないように紡糸工程中のローラー速度をコントロールすることを意味する。吐出線速度／凝固浴第一ローラー速度比(ドラフト比)は0.7～1.8が好ましい範囲である。前記比が0.7未満では、走行する中空糸膜に弛みが生じることがあり生産性の低下に繋がるため、ドラフト比は0.8以上がより好ましく、0.9以上がさらに好ましく、0.95以上がよりさらに好ましい。1.8を超える場合には中空糸膜の緻密層が裂けるなど膜構造が破壊されることがある。そのため、ドラフト比は、より好ましくは1.7以下、さらに好ましくは1.6以下、よりさらに好ましくは1.5以下、特に好ましくは1.4以下である。ドラフト比をこの範囲に調整することにより細孔の変形や破壊を防ぐことができ、膜孔への血中タンパクの目詰まりを防ぎ経時的な性能安定性やシャープな分画特性を発現することが可能となる。

#### 【0033】

水洗浴を通過した中空糸膜は、湿潤状態のまま総に巻き取り、3,000～20,000本の束にする。ついで、得られた中空糸膜束を洗浄し、過剰の溶媒、親水性高分子を除去する。中空糸膜束の洗浄方法として、本発明では、70～130℃の熱水、または室温～50℃、10～40vol%のエタノールまたはイソプロパノール水溶液に中空糸膜束を浸漬して処理するのが好ましい。

(1) 熱水洗浄の場合は、中空糸膜束を過剰のRO水に浸漬し70～90℃で15～60分処理した後、中空糸膜束を取り出し遠心脱水を行う。この操作をRO水を更新しながら3、4回繰り返して洗浄処理を行う。

(2) 加圧容器内の過剰のRO水に浸漬した中空糸膜束を121℃で2時間程度処理する方法をとることもできる。

(3) エタノールまたはイソプロパノール水溶液を使用する場合も、(1)と同様の操作を繰り返すのが好ましい。

(4) 遠心洗浄器に中空糸膜束を放射状に配列し、回転中心から40℃～90℃の洗浄水をシャワー状に吹きつけながら30分～5時間遠心洗浄することも好ましい洗浄方法であ

る。  
前記洗浄方法を2つ以上組み合わせて行ってもよい。いずれの方法においても、処理温度が低すぎる場合には、洗浄回数を増やす等が必要になりコストアップに繋がることがある。また、処理温度が高すぎると親水性高分子の分解が加速し、逆に洗浄効率が低下することがある。上記洗浄を行うことにより、外表面親水性高分子の存在割合の適正化を行い、固着抑制や溶出物の量を減ずることが可能となる。

#### 【0034】

なお、上記した親水性高分子の中空糸膜の外表面における存在割合は、後述のごとく表面濃度はE S C A法で測定し算出したものであり、中空糸膜の最表層部分（表層からの深さ数Å～数十Å）の存在割合の絶対値を求めたものである。通常はE S C A法（最表層）では血液接触表面のような、いわゆる表面より深さが10 nm（100 Å）程度まで親水性高分子の存在量（含有量）を測定可能であり、その程度の深さの範囲内のものを対象として測定すれば本発明の条件が満たせる。

#### 【0035】

透析型人工腎臓装置製造承認基準を満たすためにはUV（220～350 nm）吸光度の最大値は0.10未満が必須であるが、本発明の中空糸膜束は該中空糸膜束を長手方向にはほぼ等間隔に10個に分割し、各々を透析型人工腎臓装置製造承認基準により定められた試験を実施したとき、中空糸膜の抽出液におけるUV（220～350 nm）吸光度の最大値が、いずれの部分でも0.10未満であり、且つ同一中空糸膜束内におけるUV（220～350 nm）吸光度の最大値の最大と最小の差が0.05以下であることが好ましい。ここで、透析型人工腎臓装置製造承認基準の溶出試験は、該中空糸膜束から任意に中空糸膜を取り出し、乾燥状態で1 gをはかりとる。これに100 mlのRO水を加え、70℃で1時間抽出を行う。抽出液の220～350 nmのUV吸光度を測定するというものである。

#### 【0036】

さらに、本発明においては上記した抽出液におけるUV（220～350 nm）吸光度の最大と最小の差が0.05以下であることが好ましい。このことにより、固着に悪影響を及ぼす中空糸膜の外表面のポリビニルピロリドンの存在割合量の中空糸膜束の長手方向の変動を抑制でき、前記した中空糸膜束の長さ方向において部分的に発生する部分固着の課題が回避できる。したがって、0.04以下が好ましく、0.03以下がさらに好ましく、0.02以下がよりさらに好ましい。

#### 【0037】

中空糸膜よりの抽出液のUV吸光度を上記した範囲に制御することで、前記した未解決課題である中空糸膜束の長さ方向において部分的に発生する部分固着の課題が回避できることを見出し、本発明を完成した。このことは、中空糸膜束よりの親水性高分子等の溶出量の低減の安定化に繋がるので、この点よりも好ましいこととして推奨される。該UV吸光度の最大値は、固着に影響をおよぼす外表面の親水性高分子の存在割合が少なく、かつ抽出される溶出物が存在しないという意味からUV吸光度の下限値は0であることが好ましいが、本発明に於いてUV吸光度の最大値は0.03以上0.1未満であることが好ましい。0.03に満たなくなると膜内表面の親水性高分子の存在量が十分ではないために、膜の濡れ性に乏しく、膜性能を十分に発揮できない可能性がある。より好ましくは0.04～0.09、さらに好ましくは0.05～0.08、最も好ましくは0.06～0.07である。

#### 【0038】

UV（220～350 nm）吸光度を上記した範囲に制御するには、中空糸膜束の乾燥条件が重要であり、具体的には、中空糸膜束の長さ方向の乾燥の均一化を図ることにより達成することができる。本出願人らは従来、例えば特開2000-300663号公報に達成されているように60℃のエアを中空糸膜束の長手方向に、一方向から20時間通風することにより中空糸膜束を乾燥させていた。しかし、この方法では中空糸膜束のエア出口部では吸光度の最大値が低い、エアの入口部では最大値が0.10を超えるものがある。

った。この理由についてはよくわからないが、エアを一定方向から通風して中空糸膜束の乾燥を行うと、中空糸膜束のエア入口部より出口部に向かって順次乾燥が進行するため、エア入口部では速く乾燥が終了し、エア出口部で遅れて乾燥が終了する。すなわち、この乾燥速度の差により中空糸膜束の外表面のポリビニルピロリドンのモビリティに違いが生じ、存在割合、固着度合いに変動が生ずるものと推測する。また、中空糸膜束内の乾燥の不均一化により発生する親水性高分子の劣化の程度の違いにより溶出量に変化する効果も加味されているものと推測する。そこで本発明者ら、中空糸膜束の乾燥速度の均一化を図り、均等に乾燥させることを目的とし、乾燥時のエアの向きを定時毎（例えば、1時間毎や30分毎）に180度反転しながら中空糸膜束の乾燥処理を行うことにより、本発明の中空糸膜束を得ることができた。また、劣化による寄与を抑制する目的で、乾燥時の熱による酸化反応速度を抑制するために、乾燥器内温度および乾燥エアの温度を従来の60℃から40℃に低下させることや乾燥時の雰囲気を窒素ガス等の不活性ガスを用いるのがより好ましい。

#### 【0039】

乾燥器の内の風量および風速は、中空糸膜束の量、含水率に応じて通風乾燥機を調整すればよいが、通常は風量が0.01～5 L/sec（中空糸膜束1本）程度で足りる。窒素、ヘリウムのような不活性ガスを用いるのが好ましいが、通常の空気を使用する場合には、除湿をしたものを使用すると乾燥に好ましい。乾燥温度は20～80℃と決めることができるが、温度を高くすると、中空糸膜束の損傷を大きくし、乾燥が部分によりアンバラになりがちであるから、温度が低いと乾燥に時間を要することになる。例えば含水率200～1000質量%のような、含水率が高い状態では60～80℃と比較的高い温度で乾燥可能であるが、例えば1～50質量%のような、含水率の低下に応じて、比較的低温の低い、常温から最高60℃程度の範囲において乾燥するのが好ましい。乾燥は、中空糸膜の中心部分および外周部分は勿論のこと、それを束ねた中空糸膜束の中心部分および外周部分の水分含有率に較差がないのが理想的である。実際には中空糸膜、中空糸膜束の、中心部および外周部の含水率に若干の差がある。したがって、ここでいう中空糸膜束の「含水率」とは、中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの何点かの含水率を算定の根拠にして、それら何点かの含水率の平均値を求めた平均含水率のことである。勿論それほど精度を期待しない場合には、中空糸膜束の水分総量を算定の根拠にすることも可能であるが、精度が下がるという弊害がある。そして、中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの含水率の較差が小さいということは、品質のよい製品を造るための好ましい実施態様であるから、それを製造する乾燥方法に技術的な配慮をする必要がある。

#### 【0040】

風量および乾燥温度は、中空糸膜束に含まれる水分総量により決まる。含水率が高い場合に風量を例えば0.1～5 L/sec（中空糸膜束1本）という比較的高く設定し、温度も50～80℃と比較的高く設定する。乾燥が進行し、中空糸膜束の水分含有量が低くなったら、風量を、例えば0.1 L/sec（中空糸膜束1本）以下に徐々に下げるという風量を調整し、一方で、温度もそれに連動させ徐々に常温に近づく乾燥方法を採用することが乾燥の工夫の一つである。中空糸膜束の中心部、中間部および外周部などの含水率の較差が小さいということは、各部の乾燥が同時に均一に進行させることでもある。このため、中空糸膜束を通風乾燥するときに送風向きを交互に逆転させるということは、通風乾燥機における中空糸膜束に対する送風の向きを180度変えた方向から交互に変えて送風することである。勿論、その送風方向の反転は内容物である中空糸膜束それ自体を通風方向に対して180度交互に回転させるというように装置を工夫する場合もある。又、乾燥のための中空糸膜束を固定し、送風装置に工夫して通風方向を交互に180度程度の変えた方向から送風する方法もあるが、送風手段に関しては特に限定する必要はない。特に循環型送風乾燥機の場合には、内容物の中空糸膜束それ自体を交互に180度反転させるような装置が設計上は勿論のこと、運転上も合理的に機能する。このような一見ありふれたような、反転を含む本発明の乾燥方法は、特に中空糸膜束という、特殊な材料において、一束の部分固着を防ぐという品質管理において、汎用の材料の乾燥には見られない、予

期しえぬ成果をあげることができたというものである。

#### 【0041】

乾燥における、通風の交互お反転時間は、乾燥するための中空糸膜束の水分総量および風速、風量、乾燥温度、空気の除湿程度などの要因により変わる性格のものであるが、均一乾燥を求めるなら、送風方向をこまめに反転させることが好ましい。工業的に実用上設定される風向反転時間は、乾燥開始後の含水率にも影響するが、例えば第1段階は温度60～80℃程度の比較的高い温度で、例えば60℃程度で1～5時間、具体的には3時間程度乾燥し、第2段階で温度25～60℃において、例えば30℃程度において1～30時間、具体的には20時間程度乾燥するという、総乾燥時間が30時間という長い時間を設定して、乾燥温度、乾燥時間、および反転時間を適量任意に設定する2～5段階程度の多段階乾燥をすることが品質管理上好ましい。通風向きの反転の間隔時間は、30～60分程度の間隔で機械的に風向を反転させることができる。水分総量が多い中空糸膜束の含水率が高く、しかも乾燥温度が比較的高い場合の、最初の第1段階乾燥において、例えば60～80℃程度の高温において、0.1～5 L/sec (中空糸膜束1本) 程度の比較的风量が多い条件で乾燥する場合には、最初に風の直接当たる部分の乾燥が比較的早いから、10～120分程度の間隔で風向の反転を、1～5時間程度繰り返す。好ましくは最初の第1段階は10～40分間隔でこまめに風向を反転させることが好ましい。次に第2段階の乾燥として、中空糸膜束の中心部および外周部の含水率の較差が少なくなり、安定してきたら、乾燥温度も徐々に30～60℃程度の常温に近づけ、反転時間も30～90分程度の間隔で風向の反転を繰り返しながら、比較的長い1～24時間程度その風向の反転を繰り返せばよい。その際の風量および温度の切り換えは、中空糸膜束の総量およびその含水率を考慮して任意に決めることができる。それを定量的に示せば、中空糸膜束の中心部および外周部の水分含有量を算定の根拠にした、含水率が50～100質量%程度以下になったら、乾燥の状況を観察しながら乾燥条件を適宜温和な条件に、すなわちコンディショニングというような状況に変更することが好ましい。通常乾燥という事情からすれば、例えば、10分、30分、或いは60分というような、固定した時間間隔で機械的に風向反転時間を設定して行うことができる。一方で、乾燥の進行の程度を観察しながら風向反転時間を設定するという、状況判断や経験則に頼るような要素もある。なお、本発明の含水率(%)とは、乾燥前の中空糸膜束の質量(a)乾燥後の中空糸膜束の質量(b)を測定し、含水率(%) =  $(a - b) \times 100 / b$  により容易に算定できる。ここでは特に含水率(質量%)で表示する。

#### 【0042】

また、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥するのも有効な手段の一つである。該乾燥方法の乾燥条件としては、20 kPa以下の減圧下で出力0.1～100 KWのマイクロ波を照射することが好ましい実施態様である。また、該マイクロ波の周波数は1,000～5,000 MHzであり、乾燥処理中の中空糸膜束の最高到達温度が90℃以下であることが好ましい実施態様である。

#### 【0043】

減圧度についてはマイクロ波の出力、中空糸膜束の有する総水分含量および中空糸膜束の本数により適宜設定すれば良いが、乾燥中の中空糸膜束の温度上昇を防ぐため減圧度は20 kPa以下、より好ましくは15 kPa以下、さらに好ましくは10 kPa以下で行う。20 kPa以上では水分蒸発効率が低下するばかりでなく、中空糸膜を形成するポリマーの温度が上昇してしまい、特に親水性高分子が熱劣化・分解する可能性がある。また、減圧度は高い方が温度上昇抑制と乾燥効率を高める意味で好ましいが、装置の密閉度を維持するためにかかるコストが高くなるので0.1 kPa以上が好ましい。より好ましくは0.25 kPa以上、さらに好ましくは0.4 kPa以上である。

#### 【0044】

乾燥時間短縮を考慮するとマイクロ波の出力は高いほうが好ましいが、例えば親水性高分子を含有する中空糸膜では過乾燥や過過熱による親水性高分子の劣化、分解が起こったり、使用時の濡れ性低下が起こるなどの問題があるため、出力はあまり上げないのが好まし



い。また 0.1 kW 未満の出力でも中空糸膜束を乾燥することは可能であるが、乾燥時間が伸びることによる処理量低下の問題が起こる可能性がある。減圧度とマイクロ波出力の組合せの最適値は、中空糸膜束の保有水分量および中空糸膜束の処理本数により異なるものであって、試行錯誤のうえ適宜設定値を求めるのが好ましい。

例えば、本発明の乾燥条件を実施する一応の目安として、中空糸膜 1 本当たり 50 g の水分を有する中空糸膜束を 20 本乾燥した場合、総水分含量は  $50 \text{ g} \times 20 \text{ 本} = 1,000 \text{ g}$  となり、この時のマイクロ波の出力は 1.5 kW、減圧度は 5 kPa が適当である。

#### 【0045】

好ましいマイクロ波出力は 0.1 ~ 80 kW、より好ましいマイクロ波出力は 0.1 ~ 60 kW であり、最も好ましいマイクロ波出力は 0.1 ~ 20 kW である。糸膜束の品質に重点をおけば、0.1 ~ 20 kPa の減圧下で 12 KW 以下の出力でマイクロ波照射をすることが特に好ましい。マイクロ波の出力は例えば、中空糸膜の総数と総水分含量を考慮した含水率により決まるが、いきなり高出力のマイクロ波を照射すると、短時間で乾燥が終了するが、中空糸膜に部分的に変性することがあり、縮れのような変形をして好ましくない。マイクロ波を使用して乾燥するという場合に、例えば中空糸膜に保水剤のようなものを用いた場合に、高出力やマイクロ波を用いて過激に乾燥することは保水剤の飛散による消失の原因にもなる。それに特に減圧下の条件をとまうと中空糸膜への影響を考えれば、先行技術においては減圧下でマイクロ波を照射するなど意図していなかった。本発明の減圧下でマイクロ波を照射することは、水性液体の蒸発が 60℃ 以下というような、或いは 40℃ 以下というような比較的溫度が低い状態においても活発になり、しかも減圧という機能は、糸束の中間部および中心部に至るまで等しく作用するために、その分低出力マイクロ波により対処できるので、高出力マイクロ波による影響および高温度による影響から中空糸膜の損傷を著しく防ぐという二重の効果を奏することになる。このような作用効果および技術的意義は、中空糸膜束の品質管理兼乾燥という特殊な技術分野においてのみ発揮される特有のものであり、先行技術からは示唆されるものではない。

#### 【0046】

本発明は、減圧下におけるマイクロ波により乾燥をするという、マイクロ波の乾燥を可能としている。別の実施態様として、乾燥の進行に応じて、マイクロ波の出力を順次段階的に下げる、いわゆる多段乾燥を好ましい態様として包含している。そこで、多段乾燥の意義を説明すると次のようになる。減圧下で、しかも 30 ~ 90℃ 程度の比較的低い溫度で、マイクロ波で乾燥する場合に、中空糸膜束の乾燥の進み具合に合わせて、マイクロ波の出力を順次下げていくという多段乾燥方法が優れている。乾燥をする中空糸膜の含水率を考慮して、工業的に許容できる適正な範囲内で、減圧の程度、溫度マイクロ波の出力および照射時間を決めればよい。多段乾燥は、例えば 2 ~ 6 段という任意に何段も可能であるが、生産性を考慮して工業的に適正と許容できるのは、2 ~ 3 段乾燥にするのが適切である。中空糸膜束に含まれる含水率にもよるが、60 ~ 350 質量% 程度という比較的含水率が高い場合に、多段乾燥は、例えば 90℃ 以下の、例えば 60℃、場合によっては、40℃ 程度の溫度において、5 ~ 20 kPa の程度の減圧下で、一段目は、30 ~ 100 KW の出力でマイクロ波を照射し、含水率が 10 ~ 60 質量% 程度というような状態に低下した段階で、二段目は 10 ~ 30 KW の出力で照射をし、含水率が 10 質量% 程度以下という状態で、三段目は 0.1 ~ 10 KW の出力で照射をするというように、含水率に対してマイクロ波の照射出力、および時間を加味して決めることができる。マイクロ波の出力を、例えば高い部分で 90 KW、低い部分で 0.1 KW のように、出力の較差が大きい場合には、その出力を下げる段数を例えば 4 ~ 8 段と多くすればよい。本発明の場合に、マイクロ波照射に減圧という技術的な操作を加えているから、比較的マイクロ波の出力を 20 KW 以下にしても、好ましくは 12 KW と比較的下げた状態においてもできるという、有利な点がある。例えば別の実施態様として、溫度 20 ~ 80℃ における、0.1 ~ 20 kPa の程度の減圧下で、一段目は、20 ~ 10 KW 程度の出力で、具体的には 12 KW 出力のマイクロ波により 5 ~ 180 分程度照射する。二段目は 3 ~ 10 KW 程度の出力で、具体的には 3.5 KW の出力のマイクロ波で 5 ~ 180 分程度照射する。次いで三段

目は0.1~3KWの出力で、具体的には2.5KWの出力のマイクロ波1~120分照射するという具合に、含水率を考慮して、マイクロ波の出力、照射時間を任意に変えて実施すればよい。各段階のマイクロ波の出力および照射時間は、時間とともに低下していく中空糸膜束の含水率に連動して調整することが好ましい。この乾燥方法は、中空糸膜束に非常に温和な乾燥方法でもある。一方で、マイクロ波の照射乾燥が終了した各段階後に、0.1~20kPa、具体的には0.1~10kPa程度の減圧下に、中空糸膜束を、1~30分程度のその環境下に放置すると、乾燥条件がより均一になり好ましい。これはいわゆるコンディショニングの役割を果たすので、この操作を各段階後に組み入れること、場合によっては最後のマイクロ照射の終了した段階で、この減圧下に放置の条件を付加することが本発明の乾燥条件を有利にすることができる。これは前掲の特許文献15~17の先行技術においては期待できないことから、この本発明の操作は技術的に優れているばかりでなく、本発明特有の固着のない中空糸膜乾燥束を製造するという有意の作用効果を奏している。

#### 【0047】

別の態様を説明すると、中空糸膜束の水分総量が比較的少ないという、いわゆる含水率が400質量%以下という比較的低い場合には、例えば12KW以下の低出力マイクロ波による照射が優れている場合がある。例えば、中空糸膜束総量の水分量が1~7kg程度と比較的少量の場合には、80℃以下、好ましくは60℃以下の温度における、3~10kPa程度の減圧下において、12KW以下の出力の、例えば1~5KW程度のマイクロ波で10~240分、0.5~1未満KWのマイクロ波で3~240分程度、0.1~0.5未満KWのマイクロ波で1~240分程度照射するという、乾燥の程度に応じてマイクロ波の照射出力および照射時間を調整すれば乾燥が均一に行われる。減圧度は各段において、一応0.1~20kPaという条件を設定しているが、中空糸膜の水分含量の比較的多い一段目を例えば、0.1~5kPaと減圧を高め、マイクロ波の出力を10~30KWと高める、二段目、三段目を5~20kPaの減圧下で0.1~5KWによる一段よりやや高い圧力下でマイクロ波を照射すること、或いは各段の減圧度の高低をその逆にすること、場合によっては減圧度を各段一定にするという、いわゆる各段の減圧度を状況に応じて適正に調整して変えることなどは、中空糸膜束の水分総量および含水率の低下の推移を考慮して任意に設定することが可能である。各段において、減圧度を変える操作は、本発明の減圧下でマイクロ波を照射するという意義をさらに大きくする。勿論、マイクロ波照射装置内におけるマイクロ波の均一な照射および排気には常時配慮する必要がある。

#### 【0048】

中空糸膜束の乾燥を、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することと、通風向きを交互に逆転する乾燥方法を併用することも乾燥において工程が煩雑にはなるが、有効な乾燥方法である。マイクロ波照射方法および通風交互逆転方法も、一長一短があり、高度の品質が求められる場合に、これらを併用することができる。最初の段階で、通風交互逆転方法を採用して、含水率が20~60%程度に進行したら、次の段階で減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することができる。この場合に、比較的マイクロ波の出力を低く、例えば20KW以下、好ましくは12KW以下が好ましい。勿論、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥してから、次に通風向きを交互に逆転する乾燥方法を併用することもできる。これらは、通常コンディショニングといわれる、中空糸膜束の中心部、中間部および外周部の含水率の較差の是正、および糸束の歪の是正など、乾燥により製造される中空糸膜の品質、特に中空糸膜における長さ方向において部分固着がないという、ポリスルホン系選択透過性中空糸膜束の品質を高めるにおいて有益である。マイクロ波照射方法および通風交互逆転方法を同時にすることもできるが、装置の煩雑さ、複雑さ、価格の高騰などの不利な点もあり、実用上は好ましくない。しかし、遠赤外線等の有効な加熱方法を併用することは本発明の乾燥方法の範囲からは排除しない。本発明の減圧下でマイクロ波照射乾燥および通風反転乾燥に、通常に公知の慣用手段の加熱乾燥を付加することができる。

#### 【0049】

乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は、不可逆性のサーモラベルを中空糸膜束を保護す

るフィルム側面に貼り付けて乾燥を行い、乾燥後に取り出し表示を確認することで測定することができる。この時、乾燥中の中空糸膜束の最高到達温度は90℃以下が好ましく、より好ましくは80℃以下に抑える。さらに好ましくは70℃以下である。最高到達温度が90℃以上になると、膜構造が変化しやすくなり性能低下や酸化劣下を起こしてしまう場合がある。特に親水性高分子を含有する中空糸膜では、熱による親水性高分子の分解等が起こりやすいので温度上昇をできるだけ防ぐ必要がある。減圧度とマイクロ波出力の最適化と断続的に照射することで温度上昇を防ぐことができる。また、乾燥温度は低い方が好ましいが、減圧度の維持コスト、乾燥時間短縮の面より30℃以上が好ましい。

#### 【0050】

マイクロ波の照射周波数は、中空糸膜束への照射斑の抑制や、細孔内の水を細孔より押出す効果などを考慮すると1,000~5,000MHzが好ましい。より好ましくは1,500~4,000MHz、さらに好ましくは2,000~3,000MHzである。

#### 【0051】

本発明においては、中空糸膜束を均一に加熱し乾燥することが重要である。上記したマイクロ波乾燥においては、マイクロ波の発生時に付随発生する反射波による不均一加熱が発生するので、該反射波による不均一加熱を低減する手段を取る事が好ましい。該方策は限定されず任意であるが、例えば、特開2000-340356号公報において開示されているオープン中に反射板を設けて反射波を反射させ加熱の均一化を行う方法が好ましい実施態様の一つである。

#### 【0052】

上記した方法の採用により、中空糸膜表面に存在する水分が速やかに、かつ均一に除去されると共に過乾燥等による親水性高分子の劣化が抑制され、固着に影響をおよぼす親水性高分子の外表面存在割合や該劣化物の存在割合が均一化されるものと推察している。従って、前記した均一加熱のための手段を取り入れることは本発明の効果を効率的に発現するために極めて重要である。

#### 【0053】

上記した達成手段はあくまでも例示であり、これらの方法に限定はされない。また、乾燥条件以外の方法によって達成することも排除されない。

#### 【0054】

本発明において、実質的に乾燥状態とは、中空糸膜束の含水率が1質量%以上5質量%未満のことを指す。

#### 【0055】

本発明の中空糸膜束は、前記したごとく特性を有しているので請求項6に記載のごとく血液浄化器用に用いるのが好ましい実施態様である。

#### 【0056】

上記した血液浄化器用として用いる場合は、中空糸膜束のバースト圧が0.5MPa以上で、かつ血液浄化器の透水率が $150\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上であること好ましい実施態様である。バースト圧が0.5MPa未満では血液リークに繋がる潜在的な欠陥を検知することができなくなり、血液浄化器用に使用した場合の安全性に対する信頼性が低くなる。また、透水率が $150\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 未満では透析効率が低下する。透析効率を上げるためには細孔径を大きくしたり、細孔数を増やしたりするが、そうすると膜強度が低下したり欠陥ができるといった問題が生じやすくなる。しかし本発明の中空糸膜では、外表面の孔径を最適化することにより支持層部分の空隙率を最適化し、溶質透過抵抗と膜強度をバランスさせたものである。より好ましい透水率の範囲は $200\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上、さらに好ましくは $300\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上、特に好ましくは $400\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上、最も好ましくは $500\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以上である。また、透水率が高すぎる場合、血液透析時の除水コントロールがしにくくなるため、 $2000\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下が好ましい。より好ましくは $1800\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下、さらに好ましくは $1500\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下、よりさらに好ましくは $1300\text{ ml/m}^2/\text{hr/mmHg}$ 以下。



mHg 以下、特に好ましくは  $1000 \text{ ml} / \text{m}^2 / \text{hr} / \text{mmHg}$  以下である。

#### 【0057】

本発明者らは、血液浄化器に用いられる中空糸膜の物理的性質を検討した。通常、血液浄化に用いるモジュールは、製品となる最終段階で、中空糸やモジュールの欠陥を確認するため、中空糸内部あるいは外部をエアによって加圧するリークテストを行う。加圧エアによってリークが検出されたときには、モジュールは不良品として、廃棄あるいは欠陥を修復する作業がなされる。このリークテストのエア圧力は血液透析器の保証耐圧（通常 50 mmHg）の数倍であることが多い。しかしながら、特に高い透水性を持つ中空糸型血液浄化膜の場合、通常に加圧リークテストで検出できない中空糸の微小な傷、つぶれ、裂け目などが、リークテスト後の製造工程（主に滅菌や梱包）、輸送工程、あるいは臨床現場での取り扱い（開梱や、プライミングなど）時に、中空糸の切断やピンホールの発生につながり、ひいては治療時に血液がリークする等のトラブルの元になっていることを本発明者らは見出した。上記事象に関して鋭意検討したところ、臨床使用時の中空糸の切断やピンホールの発生につながる潜在的な糸の欠陥は、通常に加圧エアリークテストにおける圧力では検出することができず、より高い圧力が必要であり、また中空糸膜の偏肉発生を抑えることが、上記した潜在的な欠陥の発生抑制に対して有効であることを見出し、本発明にいたった。

#### 【0058】

本発明におけるバースト圧とは、中空糸をモジュールにしてからの中空糸膜の耐圧性能の指標で、中空糸膜内側を気体で加圧し、加圧圧力を徐々に上げていき、中空糸が内部圧に耐えきれずに破裂（バースト）したときの圧力である。バースト圧は高いほど使用時の中空糸膜の切断やピンホールの発生が少なくなるので 0.5 MPa 以上が好ましく、0.5 MPa 以上がさらに好ましく、0.6 MPa 以上がよりさらに好ましい。バースト圧が 0.5 MPa 未満では潜在的な欠陥を有している可能性がある。また、バースト圧は高いほど好ましいが、バースト圧を高めることを主眼に置き、膜厚を上げたり、空隙率を下げすぎると所望の膜性能を得ることができなくなることがある。したがって、血液透析膜として仕上げる場合には、バースト圧は 2.0 MPa 未満が好ましい。より好ましくは、1.7 MPa 未満、さらに好ましくは 1.5 MPa 未満、よりさらに好ましくは 1.3 MPa 未満、特に好ましくは 1.0 MPa 未満である。

#### 【0059】

また、中空糸膜モジュール中の 100 本の中空糸膜断面を観察した際の膜厚の偏りである偏肉度は 0.6 以上であるのが好ましい。100 本の中空糸に 1 本でも偏肉度 0.6 未満の中空糸膜が含まれると、その中空糸膜が臨床使用時のリーク原因となる可能性がある。本発明の偏肉度は平均値でなく、100 本の最小値を表す。偏肉度は高いほうが、膜の均一性が増し、潜在欠陥の発生が抑えられ、バースト圧が向上するので、より好ましくは 0.7 以上、さらに好ましくは 0.8 以上、よりさらに好ましくは 0.85 以上である。偏肉度が低すぎると、潜在欠陥が顕在化しやすく、前記バースト圧が低くなり、血液リークを起こすことがある。

#### 【0060】

偏肉度を 0.6 以上にするための達成手段は、例えば、製膜溶液の吐出口であるノズルのスリット幅を厳密に均一にすることが好ましい。中空糸膜の紡糸ノズルは、一般的に、紡糸原液を吐出する環状部と、その内側に中空形成剤となる芯液吐出孔を有するチューブインオリフィス型ノズルが用いられるが、スリット幅とは、前記紡糸原液を吐出する外側環状部の幅をさす。このスリット幅のばらつきを小さくすることで、紡糸された中空糸膜の偏肉を減らすことができる。具体的にはスリット幅の最大値と最小値の比が 1.00 以上 1.11 以下とし、最大値と最小値の差を  $10 \mu\text{m}$  以下とすることが好ましく、 $7 \mu\text{m}$  以下とすることがより好ましく、さらに好ましくは  $5 \mu\text{m}$  以下、よりさらに好ましくは  $3 \mu\text{m}$  以下である。また、ノズル温度を最適化する、ノズル温度は  $20 \sim 100^\circ\text{C}$  が好ましい。  $20^\circ\text{C}$  未満では室温の影響を受けやすくなりノズル温度が安定せず、紡糸原液の吐出斑が起こることがある。そのため、ノズル温度は  $30^\circ\text{C}$  以上がより好ましく、 $35^\circ\text{C}$  以上が

さらに好ましく、40℃以上がよりさらに好ましい。また100℃を超えると紡糸原液の粘度が下がりすぎ吐出が安定しなくなることがあるし、親水性高分子の熱劣化・分解が進行する可能性がある。よって、ノズル温度は、より好ましくは90℃以下、さらに好ましくは80℃以下、よりさらに好ましくは70℃以下である。

#### 【0061】

さらに、バースト圧を高くする方策として、中空糸膜表面の傷や異物および気泡の混入を少なくし潜在的な欠陥を低減するのも有効な方法である。傷発生を低減させる方法としては、中空糸膜の製造工程のローラーやガイドの材質や表面粗度を最適化する、モジュールの組み立て時に中空糸膜束をモジュール容器に挿入する時に容器と中空糸膜との接触あるいは中空糸膜同士のこすれが少なくなるような工夫をする等が有効である。本発明では、使用するローラーは中空糸膜がスリップして中空糸膜表面に傷が付くのを防止するため、表面が鏡面加工されたものを使用するのが好ましい。また、ガイドは中空糸膜との接触抵抗をできるだけ避ける意味で、表面が梨地加工されたものやローレット加工されたものを使用するのが好ましい。中空糸膜束をモジュール容器に挿入する際には、中空糸膜束を直接モジュール容器に挿入するのではなく、中空糸膜との接触面が例えばエンボス加工されたフィルムを中空糸膜束に巻いたものをモジュール容器に挿入し、挿入した後、フィルムのみモジュール容器から抜き取る方法を用いるのが好ましい。

#### 【0062】

中空糸膜への異物の混入を抑える方法としては、異物の少ない原料を用いる、製膜用の紡糸原液をろ過し異物を低減する方法等が有効である。本発明では、中空糸膜の膜厚よりも小さな孔径のフィルターを用いて紡糸原液をろ過するのが好ましく、具体的には均一溶解した紡糸原液を溶解タンクからノズルまで導く間に設けられた孔径10～50 $\mu\text{m}$ の焼結フィルターを通過させる。ろ過処理は少なくとも1回行えば良いが、ろ過処理を何段階かにわけて行う場合は後段になるに従いフィルターの孔径を小さくしていくのがろ過効率およびフィルター寿命を延ばす意味で好ましい。フィルターの孔径は10～45 $\mu\text{m}$ がより好ましく、10～40 $\mu\text{m}$ がさらに好ましい。フィルター孔径が小さすぎると背圧が上昇し、定量性が落ちることがある。また、気泡混入を抑える方法としては、製膜用のポリマー溶液の脱泡を行うのが有効である。紡糸原液の粘度にもよるが、静置脱泡や減圧脱泡を用いることができる。段落0017に記載の紡糸原液を用いる場合には、溶解タンク内を-100～-760mmHgに減圧した後タンク内を密閉し5分～30分間静置する。この操作を数回繰り返し脱泡処理を行う。減圧度が低すぎる場合には、脱泡の回数を増やす必要があるため処理に長時間を要することがある。また減圧度が高すぎると、系の密閉度を上げるためのコストが高くなることがある。トータルの処理時間は5分～5時間とするのが好ましい。処理時間が長すぎると、減圧の効果により親水性高分子が分解、劣化することがある。処理時間が短すぎると脱泡の効果が不十分になることがある。

#### 【0063】

また、本発明においては、請求項2に記載のごとく、中空糸膜外表面の開孔率が8～25%であることや、中空糸膜外表面における開孔部の平均孔面積が0.3～1.0 $\mu\text{m}^2$ であることが前記した特性を付与するために有効であり、好ましい実施態様である。開孔率は10～23%が、平均孔面積は0.4～0.9 $\mu\text{m}^2$ がより好ましい。開孔率が8%未満や平均孔面積は0.3 $\mu\text{m}^2$ の場合には、透水率が低下する可能性がある。また、膜を乾燥させた時に膜外表面に存在する親水性高分子が介在中空糸膜同士が固着し、モジュール組み立て性が悪化する等の課題を引き起こす可能性がある。逆に開孔率が25%を超えたり、平均孔面積が1.0 $\mu\text{m}^2$ を超える場合には、中空糸膜の空隙率が高くなりすぎ、バースト圧が低下することがある。そのため、開孔率は23%以下がより好ましく、20%以下がさらに好ましく、17%以下がよりさらに好ましく、特に好ましくは15%以下である。平均孔面積は0.95 $\mu\text{m}^2$ 以下がより好ましく、0.90 $\mu\text{m}^2$ 以下がさらに好ましい。

#### 【実施例】

#### 【0064】

以下、本発明の有効性を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下の実施例における物性の評価方法は以下の通りである。

#### 【0065】

##### 1、透水性

透析器の血液出口部回路（圧力測定点よりも出口側）を鉗子により流れを止め全濾過とする。37℃に保温した純水を加圧タンクに入れ、レギュレーターにより圧力を制御しながら、37℃高温槽で保温した透析器へ純水を送り、透析液側から流出した濾液をメスシリンダーで測定する。膜間圧力差（TMP）は

$$TMP = (P_i + P_o) / 2$$

とする。ここで $P_i$ は透析器入り口側圧力、 $P_o$ は透析器出口側圧力である。TMPを4点変化させ濾過流量を測定し、それらの関係の傾きから透水性（ $\text{mL} / \text{h} / \text{mmHg}$ ）を算出する。このときTMPと濾過流量の相関係数は0.999以上でなくてはならない。また回路による圧力損失誤差を少なくするために、TMPは100mmHg以下の範囲で測定する。中空糸膜の透水性は膜面積と透析器の透水性から算出する。

$$UFR(H) = UFR(D) / A$$

ここで $UFR(H)$ は中空糸膜の透水性（ $\text{mL} / \text{m}^2 / \text{h} / \text{mmHg}$ ）、 $UFR(D)$ は透析器の透水性（ $\text{mL} / \text{m}^2 / \text{h} / \text{mmHg}$ ）、 $A$ は透析器の膜面積（ $\text{m}^2$ ）である。

#### 【0066】

##### 2、膜面積の計算

透析器の膜面積は中空糸の内径基準として求める。

$$A = n \times \pi \times d \times L$$

ここで、 $n$ は透析器内の中空糸本数、 $\pi$ は円周率、 $d$ は中空糸の内径（ $\text{m}$ ）、 $L$ は透析器内の中空糸の有効長（ $\text{m}$ ）である。

#### 【0067】

##### 3、バースト圧

約10000本の中空糸膜よりなるモジュールの透析液側を水で満たし栓をする。血液側から室温で乾燥空気または窒素を送り込み1分間に0.5MPaの割合で加圧していく。圧力を上昇させ、中空糸膜が加圧空気によって破裂（バースト）し、透析液側に満たした液に気泡が発生した時の空気圧をバースト圧とする。

#### 【0068】

##### 4、偏肉度

中空糸100本の断面を200倍の投影機で観察する。一視野中最も膜厚差がある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定する。

偏肉度＝最薄部／最厚部

偏肉度＝1で膜厚が完璧に均一となる。

#### 【0069】

##### 5、親水性高分子の溶出量

親水性高分子としてポリビニルピロリドンを用いた場合の測定法を例示する。

##### <乾燥中空糸膜モジュール>

モジュールの透析液側流路に生理食塩水を500mL/minで5分間通液し、ついで血液側流路に200mL/minで通液した。その後血液側から透析液側に200mL/minでろ過をかけながら3分間通液した。

##### <湿潤中空糸膜モジュール>

モジュール充填液を抜き出した後、乾燥中空糸膜モジュールと同じ処理操作を行った。上記プライミング処理を行った中空糸膜モジュールを用いて、透析型人工腎臓装置製造基準に定められた方法で抽出し、該抽出液中のポリビニルピロリドンを比色法で定量した。

すなわち、中空糸膜1gに純粋100mlを加え、70℃で1時間抽出する。得られた抽出液2.5ml、0.2モルクエン酸水溶液1.25ml、0.006規定のヨウ素水溶液0.5mlをよく混合し、室温で10分間放置した、後に470nmでの吸光度を測定した。定量は標品のポリビニルピロリドンを用いて上記方法に従い測定する事により求

めた検量線にて行った。

#### 【0070】

#### 6、親水性高分子の外表面における存在割合

親水性高分子の疎水性高分子に対する存在割合は、X線光電子分光法（ESCA法）で求めた。疎水性高分子としてポリスルホン系高分子を、親水性高分子としてポリビニルピロリドン（PVP）を用いた場合の測定法を例示する。

中空糸膜1本を試料台にはりつけてESCAでの測定を行った。測定条件は次に示す通りである。

測定装置：アルバック・ファイ ESCA5800

励起X線：MgK $\alpha$ 線

X線出力：14kV, 25mA

光電子脱出角度：45°

分析径：400 $\mu$ m $\phi$

パスエネルギー：29.35eV

分解能：0.125eV/step

真空度：約10<sup>-7</sup>Pa以下

窒素の測定値（N）と硫黄の測定値（S）から、次の式により表面でのPVP含有比率を算出した。

<PVP添加PES膜の場合>

$$\text{PVP含有比率 (H}_{\text{pvp}}) [\%] = 100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 232)$$

<PVP添加PSf膜の場合>

$$\text{PVP含有比率 (H}_{\text{pvp}}) [\%] = 100 \times (N \times 111) / (N \times 111 + S \times 442)$$

#### 【0071】

#### 7、中空糸膜外表面の開孔率

中空糸膜外表面を10,000倍の電子顕微鏡で観察し写真（SEM写真）を撮影する。その画像を画像解析処理ソフトで処理して中空糸膜外表面の開孔率を求めた。画像解析処理ソフトは、例えばImage Pro Plus（Media Cybernetics Inc）を使用して測定する。取り込んだ画像を孔部と閉塞部が識別されるように強調・フィルタ操作を実施する。その後、孔部をカウントし、孔内部に下層のポリマー鎖が見て取れる場合には孔を結合して一孔とみなしてカウントする。測定範囲の面積（A）、および測定範囲内の孔の面積の累計（B）を求めて開孔率（%）=B/A×100で求めた。これを10視野実施してその平均を求めた。初期操作としてスケール設定を実施するものとし、また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外しないものとする。

#### 【0072】

#### 8、中空糸膜外表面の開孔部の平均孔面積

前項と同様にカウントし、各孔の面積を求めた。また、カウント時には測定範囲境界上の孔は除外した。これを10視野実施してすべての孔面積の平均を求めた。

#### 【0073】

#### 9、中空糸膜の偏肉度

中空糸100本の断面を200倍の投影機で観察する。一視野中最も膜厚差がある一本の糸断面について、最も厚い部分と最も薄い部分の厚さを測定した。

偏肉度=最薄部/最厚部

偏肉度=1で膜厚が完璧に均一となる。

#### 【0074】

#### 10、UV（220-350nm）吸光度

親水性高分子の溶出量測定法において記載した方法で抽出した抽出液を分光光度計（メーカー、形式を記載）を用いて波長範囲200～350nmの吸光度を測定し、この波長範囲での最大の吸光度を求めた。

## 【0075】

## 11、エンドトキシン濃度

エンドトキシン濃度 200 EU/L の透析液をモジュールの透析液入り口より流速 50 ml/min で送液し、中空糸膜の外側から内側へエンドトキシンを含有する透析液をろ過速度 15 ml/min で 2 時間ろ過を行い、中空糸膜の外側から中空糸膜の内側へろ過された透析液を貯留し、該貯留液のエンドトキシン濃度を測定した。エンドトキシン濃度はリムルス E S II テストワコー（和光純薬工業社製）を用い、取り説の方法（ゲル化検討法）に従って分析を行った。

## 【0076】

## 12、血液リークテスト

クエン酸を添加し、凝固を抑制した 37℃ の牛血液を、血液浄化器に 200 ml/min で送液し、20 ml/min の割合で血液をろ過する。このとき、ろ液は血液に戻し、循環系とする。60 分間後に血液浄化器のろ液を採取し、赤血球のリークに起因する赤色を目視で観察する。この血液リーク試験を各実施例、比較例ともに 30 本の血液浄化器を用い、血液リークしたモジュール数を調べる。

## 【0077】

## 13、中空糸膜束の固着性

中空糸約 10,000 本を束ね、30 mmφ ~ 35 mmφ のモジュールケースに装てんし、2 液系ポリウレタン樹脂にて封止してモジュールを作成した。各水準 30 本リークテストを実施し、ウレタン樹脂封止不良となったモジュールの本数をカウントした。

## 【0078】

## 14、中空糸膜束の部分固着性

フィルム捲きの乾燥バンドルを切断時に発生する熱により中空糸膜同士が融着しないように S K カッターを使用し、中空糸膜束の長手方向に 2 cm 幅で切断する。その輪切り状の中空糸膜束を除電しながら（キーエンス社製 S J - F 0 2 0）ゆっくりと机上の紙面に落とし、複数本以上の塊が発生するかどうか目視で確認した。なお、目視で確認する際、明らかに切断面の融着により塊が生じているものは部分固着ではないと分類した。融着の状態がひどい場合には適宜切断する刃物を選定することが好ましい。

## 【0079】

## (実施例 1)

ポリエーテルスルホン（住化ケムテックス社製、スミカエクスセル 4800P）17 質量%、ポリビニルピロリドン（BASF 社製 コリドン K-90）2.9 質量%、ジメチルアセトアミド（DMAc）77.1 質量%、RO 水 3 質量% を 50℃ で均一に溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を -500 mmHg まで減圧した後、溶媒等が蒸発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し 15 分間放置した。この操作を 3 回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。製膜溶液を 15 μm、15 μm の 2 段の焼結フィルターに順に通した後、80℃ に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め -700 mmHg で 30 分間脱気処理した 55 質量% DMAc 水溶液とともに同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された 550 mm の乾式部を通過後、60℃ の 25 質量% DMAc 水溶液中で凝固させ、湿潤状態のまま綴に巻き上げた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均 60 μm であり、最大 61 μm、最小 59 μm、スリット幅の最大値、最小値の比は 1.03、製膜溶液のドラフト比は 1.06 であった。また、紡糸工程中、中空糸膜が接触するローラーは表面が鏡面加工されたもの、ガイドはすべて表面が梨地加工されたものを使用した。該中空糸膜約 10,000 本の束の周りに中空糸束側表面がエンボス加工されたポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、長さ 27 cm に切断し、80℃ の水中で 30 分間×4 回洗浄した。これを長手方向に流路のとられた通風乾燥機にて風量 0.23 L/sec（中空糸膜束 1 本）60℃ で 3 時間加温したのち、同風量にて 30℃ で 20 時間乾燥させた。乾燥開始から乾燥終了までの間、最初の 3 時間は 30 分おきに、次の 20 時間は 1 時間おきに通風の向きを 180 度反転させて乾燥を実施した。これにより乾燥した中空糸膜束を得た。乾燥前の中空糸膜の含水率は 340 質量

％、乾燥3時間後の中空糸膜束の含水率は60質量％、乾燥終了後の中空糸膜束の含水率は2.4質量％であった。得られた中空糸膜の内径は200.1 $\mu$ m、膜厚は28.5 $\mu$ m、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は3.1質量％であった。

#### 【0080】

中空糸膜束の任意の部位より、中空糸膜を1g取り出し、人工腎臓承認基準試験の抽出法に則り抽出液を得、抽出液のUV吸光度(220-350nm)を測定した。結果を表2に示した。

また、中空糸膜束を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位から乾燥状態の中空糸膜1gをはかりとり、同様に抽出行いUV吸光度を定量した。UV吸光度は全部位において低レベルで安定しており、部分固着の発生なくモジュール組み立ての作業性は良好であった。該定量値を表1に示した。

#### 【0081】

得られた中空糸膜を用いて血液浄化器を組み立て、リークテストを行った結果、中空糸同士の間隙に起因するような接着不良は認められなかった。該血液浄化器内にRO水を充填し25kGyの吸収線量で $\gamma$ 線を照射し架橋処理を行った。 $\gamma$ 線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は4ppmであり問題ないレベルであった。

#### 【0082】

該血液浄化器に、0.1MPaの圧力で加圧空気を充填し、10秒間の圧力降下が30mmAq以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量200mL/min、ろ過速度10mL/minで血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。分析結果を表2に示した。

#### 【0083】

【表1】

測定部位	UV (220~350nm) [吸光度]								
	実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	比較例1	比較例2	比較例3	比較例4	比較例5
1	0.04	0.03	0.04	0.04	0.10	0.34	0.22	0.13	0.003
2	0.05	0.05	0.04	0.03	0.08	0.31	0.25	0.05	0.002
3	0.04	0.04	0.04	0.04	0.08	0.30	0.21	0.07	0.003
4	0.06	0.06	0.06	0.05	0.06	0.26	0.20	0.10	0.003
5	0.04	0.05	0.03	0.04	0.06	0.28	0.21	0.12	0.003
6	0.04	0.04	0.04	0.05	0.05	0.21	0.21	0.07	0.002
7	0.05	0.06	0.05	0.04	0.04	0.23	0.24	0.10	0.001
8	0.06	0.04	0.05	0.06	0.05	0.17	0.22	0.13	0.002
9	0.04	0.05	0.04	0.03	0.03	0.16	0.21	0.07	0.003
10	0.04	0.04	0.05	0.04	0.03	0.15	0.25	0.13	0.003
バラツキ	0.02	0.03	0.03	0.03	0.07	0.19	0.05	0.08	0.003

#### 【0084】

【表 2】

	実施 例 1	実施 例 2	実施 例 3	実施 例 4	比較 例 1	比較 例 2	比較 例 3	比較 例 4	比較 例 5
透水率 (ml/m <sup>2</sup> /hr/mmHg)	498	383	666	312	556	530	—	325	1210
バースト圧 (MPa)	0.6	0.6	0.7	0.6	0.6	0.6	—	0.3	0.7
偏肉度 (比)	0.83	0.92	0.83	0.90	0.83	0.68	—	0.47	0.88
血液リーク (本)	0	0	0	0	0	0	—	2	0
PVP 溶出量 (ppm)	4	5	8	8	11	21	—	17	—
外表面の PVP 存在割合 (質量%)	30	26	30	35	38	29	19	57	0
外表面平均 孔面積 (μm <sup>2</sup> )	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.5	0.2	1.2	0.1
外表面 開孔率 (%)	18	19	12	25	20	23	7	36	9
含水率 (%)	2.4	1.6	2.3	1.7	2.5	2.4	1.9	0.7	0.5
PVP/PSf (質量%)	3.1	3.3	4.2	3.8	3.0	3.3	4.6	3.5	—
UV 吸光度	0.04	0.04	0.04	0.04	0.19	0.30	0.21	0.07	0.01
部分固着数 (本)	0	0	0	0	13	21	(30)	16	0
エンドトキシン透過	ND	ND	ND	ND	ND	ND	—	×	ND
不溶成分	有	無	有	有	有	有	—	有	無

## 【0085】

## (比較例 1)

実施例 1 において、中空糸膜束の乾燥を長手方向に流路のとられた通風乾燥機にて 60℃で 20 時間加温し、通風方向を一方向からのみにして乾燥するように変更した以外は、実施例 1 と同様にして血液浄化器を得た。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表 1 および 2 に示す。本比較例で得られた中空糸膜束の UV (220-350 nm) 吸光度はレベルが高く、かつサンプリング個所による変動が大きく、軽度ではあるが部分固着が発生し、モジュール組み立ての作業性が良くなかった。

## 【0086】

## (比較例 2)

実施例 1 において、中空糸膜束の洗浄を取り止め、かつ該湿潤状態の中空糸膜束を比較例 1 と同様の方法で乾燥するように変更する以外は、実施例 1 と同様にして中空糸膜束および血液浄化器を得た。得られた中空糸膜束および血液浄化器の特性を表 1 および 2 に示す。

本比較例で得られた中空糸膜束の UV (220-350 nm) 吸光度は比較例 1 のものと同様に、レベルが高く、かつサンプリング個所による変動が大きく部分固着が発生し、モジュール組み立ての作業性がさらに悪化した。

## 【0087】

## (実施例 2)



ポリエーテルスルホン(住化ケムテックス社製、スミカエクスセル5200P)17.5質量%、ポリビニルピロリドン(BASF社製コリドンK-90)3.5質量%、ジメチルアセトアミド(DMAc)74質量%、水5質量%を50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を-500mmHgまで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し20分間放置した。この操作を3回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を15 $\mu$ m、15 $\mu$ mの2段のフィルターに通した後、65℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め-700mmHgで2時間脱気処理した55質量%DMAc水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された600mmのエアギャップ部を通過後、60℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均40 $\mu$ mであり、最大40.3 $\mu$ m、最小39.7 $\mu$ m、スリット幅の最大値、最小値の比は1.02、ドラフト比は1.06であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は85℃の水洗槽を45秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。該中空糸膜10,500本の束の周りに実施例1と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、30℃の40vol%イソプロパノール水溶液で30分×2回浸漬洗浄し、最後にイソプロパノールをRO水に置換した後、マイクロ波照射方式の乾燥器に導入し、以下の条件で乾燥した。フィルムで包装された湿潤状態の中空糸膜束を乾燥装置内の回転テーブルに12本×2段にセットし、7KPaの減圧下、1.5KWの出力で30分中空糸膜を乾燥した後、マイクロ波照射を停止すると同時に減圧度1.5KPaに上げ3分間維持した。つづいて減圧度を7KPaに戻し、かつマイクロ波を照射し、0.5KWの出力で10分間中空糸膜束を加熱した後、マイクロ波を切断し減圧度を上げ0.7KPaを3分間維持した。さらに減圧度を7KPaに戻し、0.2KWの出力で8分間マイクロ波の照射を行い中空糸膜束を加熱した。マイクロ波切断後、減圧度を0.5KPaに上げ5分間維持することによる中空糸膜束のコンデイショニングを行い乾燥を終了した。この際の中空糸膜束表面の最高到達温度は65℃であった。乾燥前の中空糸膜束の含水率は33.5質量%、1段目終了後の中空糸膜束の含水率は33質量%、2段目終了後の中空糸膜束の含水率は15質量%、3段目終了後の中空糸膜束の含水率は1.6質量%であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は199.9 $\mu$ m、膜厚は28.5 $\mu$ mであった。疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は3.3質量%であった。

#### 【0088】

中空糸膜束の任意の部位より、中空糸膜を1g取り出し、人工腎臓承認基準試験の抽出法に則り抽出液を得、抽出液のUV吸光度(220-350nm)を測定した。結果を表1に示した。

また、得られた中空糸膜束を長手方向に2.7cmずつ10個に等分し、各々の部位の中空糸膜について同様に抽出液のUV吸光度を定量した。UV吸光度は全部位において低レベルで安定していた。該定量値を表1に示した。リークテストを行った結果、中空糸同士の間隙に起因するような接着不良は認められなかった。

#### 【0089】

このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器は親水性高分子の架橋処理を行わずに以降の分析に供した。 $\gamma$ 線未照射の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP溶出量は5ppmと良好であった。

#### 【0090】

また血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。牛血液を用いた血液リークテストでは血球リークはみられなかった。

#### 【0091】

また、エンドトキシン透過試験の結果、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。分析結果を表2に示した。

#### 【0092】



## (比較例 3)

ポリエーテルスルホン（住化ケムテックス社製、スミカエクセル 4800P）22.5 質量%、ポリビニルピロリドン（BASF 社製 コリドン K-30）9 質量%、ジメチルアセトアミド（DMAc）65.5 質量%、水 3 質量%を 50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を -350 mmHg まで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し 30 分間放置した。この操作を 2 回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を 30  $\mu$ m、30  $\mu$ m の 2 段のフィルターに通した後、45℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め減圧脱気した 50 質量% DMAc 水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された 80 mm のエアギャップ部を通過後、50℃水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均 45  $\mu$ m であり、最大 45.5  $\mu$ m、最小 44.5  $\mu$ m、スリット幅の最大値、最小値の比は 1.02、ドラフト比は 1.06 であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は 85℃の水洗槽を 45 秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。得られた 10,000 本の中空糸膜束は洗浄を行わず、80℃の空气中で乾燥した。乾燥後の中空糸膜束には固着および部分固着が観察され、血液浄化器を組み立てる際、端部接着樹脂が中空糸膜間にうまく入らず血液浄化器を組み立てることが出来なかった。

## 【0093】

## (比較例 4)

ポリエーテルスルホン（住化ケムテックス社製、スミカエクセル 5200P）16 質量%、ポリビニルピロリドン（BASF 社製 コリドン K-90）4 質量%、ジメチルアセトアミド（DMAc）56 質量%、トリエチレングリコール 24 質量%を 50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を -500 mmHg まで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し 15 分間放置した。この操作を 3 回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を 30  $\mu$ m のフィルターに通した後、90℃に加温したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め -700 mmHg で 2 時間脱気処理した 30 質量% DMAc 水溶液を用いて同時に吐出、紡糸管により外気と遮断された 650 mm の乾式部を通過後、濃度 60 wt%、70℃の DMAc 水溶液中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均 100  $\mu$ m であり、最大 110  $\mu$ m、最小 90  $\mu$ m、スリット幅の最大値、最小値の比は 1.22、ドラフト比は 2.41 であった。得られた中空糸膜は 40℃の水洗槽を 45 秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後、湿潤状態のまま巻き上げた。該中空糸膜約 10,000 本の束の周りに実施例 1 と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、マイクロ波照射方式の乾燥器に導入し、以下の条件で乾燥した。常圧下、1.5 KW の出力で 20 分、0.5 KW の出力で 8 分間、さらに 0.2 KW の出力で 6 分間マイクロ波の照射を行い乾燥した。この際の中空糸膜束表面の最高到達温度は 98℃であった。得られた中空糸膜の内径は 198.6  $\mu$ m、膜厚は 33.7  $\mu$ m であった。含水率は 0.7 質量%、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は 3.5 質量%であった。

## 【0094】

本比較例で得られた中空糸膜束の UV（220-350 nm）吸光度はレベルが高く、かつサンプリング個所による変動が大きく、軽度ながら部分固着が発生し、モジュール組み立ての作業性が良くなかった。

## 【0095】

このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器に純水を充填した状態で 25 kGy の  $\gamma$  線を照射し架橋処理を行った。 $\gamma$  線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP 溶出量は 17 ppm であった。乾燥時、常圧下で乾燥したためバンドル温度が上がったことと中空糸膜の洗浄不良が考えられた。

## 【0096】

該血液浄化器に、0.1 MPa の圧力で加圧空気を充填し、10 秒間の圧力降下が 30 m

mAq 以下のモジュールを試験に用いた。牛血液を用いた血液リークテストではモジュール 30 本中、2 本に血球リークがみられた。偏肉度が小さいことと外表面孔径が大きすぎることで、ピンホールの発生及び／または破れが発生したものと思われる。エンドトキシン透過試験の結果、中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンが検出された。外表面 PVP 量が多く、開孔率も大きいためエンドトキシンが透過し易くなったものと推測する。その他の分析結果を表 1 に示した。

#### 【0097】

##### (実施例 3)

ポリスルホン（アモコ社製 P-3500）18 質量%、ポリビニルピロリドン（BASF 社製 K-60）9 質量%、ジメチルアセトアミド（DMAc）68 質量%、水 5 質量%を 50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を -300 mmHg まで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し 15 分間放置した。この操作を 3 回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を 15  $\mu\text{m}$ 、15  $\mu\text{m}$  の 2 段のフィルターに通した後、45℃に加熱したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として予め減圧脱気した 35 質量% DMAc 水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された 600 mm のエアギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均 60  $\mu\text{m}$  であり、最大 61  $\mu\text{m}$ 、最小 59  $\mu\text{m}$ 、スリット幅の最大値、最小値の比は 1.03、ドラフト比は 1.01 であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は 85℃の水洗槽を 45 秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。該中空糸膜約 10,000 本の束を純水に浸漬し、121℃×1 時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りに実施例 1 と同様のポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、実施例 1 と同様にして乾燥した。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は 201.5  $\mu\text{m}$ 、膜厚は 44.4  $\mu\text{m}$  であった。含水率は 2.3 質量%、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は 4.2 質量%であった。

#### 【0098】

表 1 より明らかなごとく、UV (220-350 nm) 吸光度は全部位において低レベルで安定していた。リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

#### 【0099】

このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器内に RO 水を充填し 25 kGy の吸収線量で  $\gamma$  線を照射し架橋処理を行った。 $\gamma$  線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP 溶出量は 8 ppm であり問題ないレベルであった。

#### 【0100】

該血液浄化器に、0.1 MPa の圧力で加圧空気を充填し、10 秒間の圧力降下が 30 mAq 以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。また、血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量 200 mL/min、ろ過速度 10 mL/min で血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表 2 に示した。

#### 【0101】

##### (実施例 4)

ポリスルホン（アモコ社製 P-1700）17 質量%、ポリビニルピロリドン（BASF 社製 K-60）6 質量%、ジメチルアセトアミド（DMAc）73 質量%、RO 水 4 質量%を 50℃で溶解し、ついで真空ポンプを用いて系内を -400 mmHg まで減圧した後、溶媒等が揮発して製膜溶液組成が変化しないように直ぐに系内を密閉し 30 分間放置した。この操作を 3 回繰り返して製膜溶液の脱泡を行った。得られた製膜溶液を 15  $\mu\text{m}$ 、1

5  $\mu\text{m}$  の 2 段のフィルターに通した後、50℃に加熱したチューブインオリフィスノズルから中空形成剤として減圧脱気された 35 質量%DMAc 水溶液と同時に吐出し、紡糸管により外気と遮断された 500mm のエアギャップ部を通過後、50℃の水中で凝固させた。使用したチューブインオリフィスノズルのノズルスリット幅は、平均 60  $\mu\text{m}$  であり、最大 61  $\mu\text{m}$ 、最小 59  $\mu\text{m}$ 、スリット幅の最大値、最小値の比は 1.03、ドラフト比は 1.01 であった。凝固浴から引き揚げられた中空糸膜は 85℃の水洗槽を 45 秒間通過させ溶媒と過剰の親水性高分子を除去した後巻き上げた。該中空糸膜約 10,000 本の束を純水に浸漬し、121℃×1 時間オートクレーブにて洗浄処理を行った。洗浄後の中空糸膜束の周りにポリエチレン製のフィルムを巻きつけた後、フィルムで包装された湿潤状態の中空糸膜束を乾燥装置内の回転テーブルに 48 本×2 段にセットし、12kW のマイクロ波を照射するとともに乾燥装置内を 7kPa に減圧し 15 分間加熱処理を行った。つづいてマイクロ波出力を停止するとともに減圧度 1kPa に上げ 3 分間維持することにより水分を蒸発させた。次に減圧度を 7kPa に戻すとともにマイクロ波を照射し、出力を 3.5kW にて 7 分間加熱処理を行った。加熱後、マイクロ波を照射を停止し減圧度を 0.8kPa に上げて 3 分間維持した。さらに減圧度を 7kPa に戻してマイクロ波照射を再開し、出力を 2.5kW にて 5 分間再加熱したのち、マイクロ波照射を停止し減圧度を 0.5kPa に上げて 7 分間乾燥処理を行った。さらに、該中空糸膜束を通風乾燥器において 35℃にて 3 時間含水率均一化処理を行った。マイクロ波乾燥前の中空糸膜束の含水率は 33.8 質量%、1 段目終了後の含水率は 27 質量%、2 段目終了後の含水率は 14 質量%、3 段目終了後の含水率は 5.5 質量%、通風乾燥終了後の含水率は 1.7 質量%であった。乾燥処理中の中空糸膜束の最高到達温度は 56℃であった。紡糸工程中の糸道変更のためのローラーは表面が鏡面加工されたものを使用し、固定ガイドは表面が梨地処理されたものを使用した。得られた中空糸膜の内径は 201.29  $\mu\text{m}$ 、膜厚は 43.85  $\mu\text{m}$  であった。含水率は 1.7 質量%、疎水性高分子に対する親水性高分子の質量割合は 3.8 質量%であった。

#### 【0102】

表 1 より明らかなごとく、UV (220-350nm) 吸光度は全部位において低レベルで安定していた。リークテストを行った結果、中空糸同士の固着に起因するような接着不良は認められなかった。

#### 【0103】

このようにして得られた中空糸膜を用いて、血液浄化器を組み立てた。該血液浄化器内に RO 水を充填し 25kGy の吸収線量で  $\gamma$  線を照射し架橋処理を行った。 $\gamma$  線照射後の血液浄化器より中空糸膜を切り出し、溶出物試験に供したところ、PVP 溶出量 8ppm であり問題ないレベルであった。

#### 【0104】

該血液浄化器に、0.1MPa の圧力で加圧空気を充填し、10 秒間の圧力降下が 30mmHg 以下のリークテスト合格品を以後の試験に用いた。血液浄化器より中空糸膜を取り出し、外表面を顕微鏡にて観察したところ傷等の欠陥は観察されなかった。また、クエン酸加新鮮牛血を血液流量 200mL/min、ろ過速度 10mL/min で血液浄化器に流したが、血球リークはみられなかった。中空糸外側から中空糸内側にろ過されたエンドトキシンは検出限界以下であり、問題ないレベルであった。その他の分析結果を表 2 に示した。

#### 【0105】

##### (比較例 5)

ポリエテルスルホン (住化ケムテックス社製スミカエクセル 4800P) 20 質量%、トリエチレングリコール (三井化学社製) 40 質量%、及び N-メチル 2-ピロリドン (三菱化学社製) 40 質量%を混合、攪拌して均一透明な製膜溶液を調製した。この製膜溶液を用いて中空形成材として N-メチル 2-ピロリドン/トリエチレングリコール/水 = 5/5/90 を使用した以外は実施例 2 と同様にして中空糸膜を得た。中空糸膜の内径は 195  $\mu\text{m}$ 、膜厚は 51.5  $\mu\text{m}$  であった。含水率は 0.4 質量%、疎水性高分子に対す

る親水性高分子の質量割合は0質量%であった。

【0106】

UV吸光度、UVバラツキ、中空糸膜の固着、エンドトキシン逆流などの問題はなかったが、血液透析膜として使用することはできなかった。中空糸膜中に親水性高分子を含まないため疎水性が強く、血中タンパク等が細孔内に目詰まりおよび膜面に堆積したことが原因と思われる。

【産業上の利用可能性】

【0107】

本発明のポリスルホン系中空糸膜は、安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有する内部濾過促進型血液透析法中空糸型血液浄化器用として好適である。また、本発明の製造方法により上記した中空糸膜が、経済的に、かつ安定して製造できる。従って、産業界に寄与することが大である。

【書類名】要約書

【要約】

【課題】 安全性や性能の安定性が高く、かつモジュール組み立て性に優れており、慢性腎不全の治療に用いる高透水性能を有するポリスルホン系中空糸膜およびその製造方法を提供する。

【解決手段】 湿潤中空糸膜束を通風乾燥するときに通風向きを交互に逆転する、あるいは、減圧下でマイクロ波を照射して乾燥することにより、親水性高分子の溶出量が10 ppm以下であり、かつ該親水性高分子の中空糸膜外表面における存在割合が20～50質量%であり、かつ該中空糸膜束を長手方向に10個に分割して得られた各々の抽出液のUV吸光度の最大値が0.10未満であり、かつ同一中空糸膜束内におけるUV吸光度の最大と最小の差が0.05以下であるポリスルホン系選択透過性中空糸膜。

【選択図】なし

特願 2 0 0 3 - 4 1 0 8 7 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 3 1 6 0 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 1 0 日
[変更理由]	新規登録
住 所	大阪府大阪市北区堂島浜 2 丁目 2 番 8 号
氏 名	東洋紡績株式会社

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/018270

International filing date: 08 December 2004 (08.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-410871  
Filing date: 09 December 2003 (09.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 10 February 2005 (10.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse